

脓毒症早期诊断的生物标志物

康福新 王瑞兰(审校)

【关键词】 脓毒症； 早期诊断； 生物标志物

脓毒症是世界范围内重症加强治疗病房(ICU)患者的第一死因,美国每年约 70 万脓毒症患者中死亡约 21 万。近年的报道,脓毒症的发生率呈每年 1.5%~8.0% 的上升趋势^[1]。1991 年,美国胸科医师协会(ACCP)和危重病医学会(SCCM)将脓毒症定义为全身炎症反应综合征(SIRS)加感染。但脓毒症很难和其他引起 SIRS 的原因区别开来。在 SIRS 患者中,尽可能早地区别感染和非感染因素,对正确治疗是至关重要的,不适当的抗感染治疗对机体是有害的^[2]。诊断脓毒症除了临床特征外,有效的生物学标志物检测是早期诊断的重要手段。现就近年来脓毒症早期诊断中出现的一些生物标志物进行综述。

1 C-反应蛋白(CRP)

CRP 是一种急性时相反应蛋白,发现于 1930 年,作为相关的非特异性炎症标志物被广泛使用。正常人血中浓度一般 <10 mg/L,在炎症、组织损伤、局部缺血、恶性肿瘤等多种病症时血中浓度均会增高,并且随着病情的消退以及组织结构和功能的恢复,血中 CRP 浓度逐渐下降至正常,其反应不受放疗、化疗、激素等治疗的影响,能保持相对的稳定^[3]。CRP 的这些特性决定了它可用于临床上各种疾病的诊断、治疗。大量研究证明,脓毒症患者中 CRP 在感染发生后 4~6 h 即开始升高,36~50 h 达高峰,峰值可达正常参考值的数百倍,感染消除后其含量急骤下降,1 周内可恢复至正常。而 CRP 在病毒感染时无显著升高,这为疾病早期感染类型的鉴别提供了极其重要的依据。据报道,CPR 的血

基金项目:江西省自然科学基金资助项目(0440083)

作者单位:330006 南昌大学第二附属医院急诊科(康福新),201620 上海交通大学附属第一人民医院危重病科(王瑞兰)

通讯作者:王瑞兰,副教授,硕士生导师
(Email:wangyusun@hotmail.com)

作者简介:康福新(1973-),男(汉族),河南省人,硕士研究生。

浆浓度 >50 mg/L 可以用来区别感染性炎症和其他类型的炎症^[4];CPR 的浓度比前 1 d 升高 25% 或更高提示为脓毒症^[5]。Povoa 等^[6]报道,CPR 最大日变量 >41 mg/L(4.1 mg/dl)时可较好预测感染是否发生(敏感性为 92.1%,特异性为 71.4%);如再加上 CRP 浓度 >87 mg/L(8.7 mg/dl),则可极大地增加其鉴别能力(敏感性为 92.1%,特异性为 82.1%)。

2 白细胞介素-6(IL-6)

IL-6 是细胞因子的核心成员,于 1980 年被发现,1986 年被统一命名为 IL-6,它是由 212 个氨基酸组成的多功能糖蛋白,主要由单核/巨噬细胞、T 细胞和纤维母细胞合成。可以促进肝脏合成急性期蛋白,激活 T 细胞,并诱导 B 细胞的终末期分化,成为具有分泌免疫球蛋白的免疫活性细胞,有多种生物学功能^[7]。一般认为,脓毒症时 IL-6 有重要的预测价值,尽管在脓毒症中 IL-6 的病理生理作用有争议,但由于 IL-6 的缓慢而稳定的动力学特征,使它容易在血液标本中检测,从而成为脓毒症中一个重要的细胞因子生物标志物^[8]。在异常情况下,IL-6 的升高可能对机体产生不利影响,造成组织损害和加重病情发展。高浓度的 IL-6 与重型炎症和脓毒症有关。IL-6 在诱导 CRP、脂多糖粘连蛋白(LBP)这样的急性期蛋白的合成方面有重要作用。而且,IL-6 的升高比其他的急性期蛋白升高出现得更早。这使得 IL-6 成为感染和脓毒症早期评估中的一种令人感兴趣的分子。Gaini 等^[9]研究数据表明,当 IL-6 的截止值定在 25 ng/L(25 pg/ml)的时候,对脓毒症有最好的诊断价值,在这个截止值上,IL-6 的敏感性为 81.1%,特异性为 78.9%。还有实验证明,IL-6 与疾病的预后有关,IL-6 升高是疾病预后不良的预警指标^[10]。

3 降钙素原(PCT)

PCT 在 1984 年被首先提出,其拥

有 116 个氨基酸,分子质量为 14.5 ku, PCT 基因 Calc-1 定位于 11p15.4。PCT 在不同的细胞和组织均有表达,如神经元、血中性粒细胞、肝脏和脑细胞,感染后 2 h 即可在血浆中迅速检测到 PCT 分泌,12~24 h 达高峰。PCT 的正常参考值 <0.5 μg/L,严重感染时可升高 2 000 倍,在儿童和成人中,PCT 浓度升高是与严重细菌感染联系在一起^[11]。据报道,与过去绝大多数升高的炎症标志物相比,PCT 在区分病毒感染和细菌感染方面具有特异性^[12]。在重症感染中 PCT 的起源和生物功能还没有被阐明。Castelli 等^[5]观察到,在脓毒症事件中血浆 PCT 的增高或降低比 CPR 迅速得多。在脓毒症患者中,PCT 的最大浓度出现在确诊后 1 d,这种动力学特性使得 PCT 对脓毒症的诊断价值比 CPR 要早 24~48 h;同时证明,PCT 的最好截止值为 0.47 μg/L,在此截止值上,其敏感性和特异性为 83% 和 81%。近年研究表明,PCT 还可用于指导抗感染治疗^[13]。

4 N-末端前心房利钠肽(NT-proANP)和 N-末端前脑型利钠肽(NT-proBNP)

脓毒症时,早期常出现血液动力学的改变和心脏功能障碍。利钠肽在调节心血管内环境的稳定和液体量方面有重要作用,它们在促进尿钠增多和利尿方面充当血管扩张剂,对血管组织发挥抗促细胞分裂剂的作用。利钠肽激素水平升高已经用于危重情况下心脏功能障碍和死亡预测方面。心房利钠肽(ANP)和脑型利钠肽(BNP)作为促尿钠排泄家族的两名成员,主要是由心脏对容量负荷诱导的心肌舒张反应分泌的^[14]。ANP 和 BNP 的激素原由心肌细胞产生后可裂解为生物活性肽和 N-末端残留物。当心脏受到机械负荷和神经介质刺激时,proANP 和 proBNP 合成增加,ANP、BNP、NT-proANP 和 NT-proBNP 共同释放入血循环中,心脏损伤与这 4 种肽类的增加有关,而 NT-proANP 和 NT-proBNP 在循环中比 ANP 和 BNP 有更长的半衰期,这使得它们具有更好

的敏感性和预测性^[15]。Witthaut 等^[16]研究发现,与正常对照组比较,脓毒症患者的 ANP 和 BNP 均明显升高,脓毒症时 NT-proANP 的升高可能在 2~6 h。在 Morgenthaler 等^[17]研究结果中显示,NT-proANP 的最佳阈值为 530 pg/L,在这个截止值上,NT-proANP 的敏感性为 86.7%,特异性为 88.6%。Ueda 等^[18]研究证明,在脓毒性休克或严重脓毒症患者中,血浆中 BNP 浓度较正常对照组 $(7.0 \pm 0.3) \text{ ng/L}$ 明显升高,脓毒性休克患者 BNP 的峰值在 2 d 时达到 $(987 \pm 160) \text{ ng/L}$ 。Brueckmann 等^[14]在检测了 57 例脓毒症患者的数据后发现,严重脓毒症时 NT-proBNP 可作为一个早期心功能障碍和心肌抑制有用的生物指标。在健康人群中 NT-proBNP 的上限为 $<600 \text{ pg/L}$,而脓毒症患者的截止值如果定在 3360 pg/L ^[14,19],其敏感性为 75%,特异性为 90.2%。有研究表明,NT-proBNP 也可作为预测严重脓毒症患者死亡时间的有用指标。

5 肾上腺髓质素前体中段(MR-proADM)

肾上腺髓质素(ADM)由 52 种氨基酸组成,是一种最有效的血管扩张因子,同时有调节免疫和代谢特性^[20-21]。ADM 通过增加和调节补体活性而具有杀菌活力。因此,脓毒症时血清 ADM 水平通常升高。但对循环血中 ADM 释放水平进行测量较困难,因为它可迅速从循环中清除。此外,循环中的 ADM 被结合蛋白掩盖,因此不能采用免疫测量分析法。通过翻译加工,ADM 起源于一个较大的前体肽(Pre-proADM,185 个氨基酸),在 Pre-proADM 的加工期间,产生了一些其他的肽类:如具有降压作用的不同生物活性的 PAMP(proADM 1~20)、ADM、1 个 proADM 的中段部分(proADM 45~92)、1 个羧基末端分子(proADM 153~185)。更稳定的 MR-proADM 可直接反映迅速减弱的 ADM 活性肽水平,这在脓毒性休克患者中已得到验证^[22]。Morgenthaler 等^[23]研究表明,健康个体的 MR-proADM 呈正态分布,中位数为 0.33 nmol/L 。Christ-Crain 等^[24]研究了 101 例危重病患者和 160 例健康志愿者,发现在住院的危重病患者中,从无感染发展到脓毒症、严重脓毒症和脓毒性休克,MR-proADM 有一个逐渐升高的过程;MR-proADM 在 3.9 nmol/L 时具有最佳的

预测准确性,在此截止值上,灵敏性为 83.3%,特异性为 87.8%,这种预测的准确性优于 CRP 和 PCT,但与 IL-6、通常使用的生理学评分和 ANP 相似。

6 内皮素-1 前体(proET-1)

内皮素-1(ET-1)是由多种细胞合成、拥有 21 个氨基酸的血管活性肽。它通常由未受损的脉管系统和内皮细胞合成。ET-1 是到目前为止证实最有效的血管活性肽。在疾病状态下,内皮细胞损伤导致 ET-1 浓度增加,这种肽也可被心肌细胞和心肌纤维细胞合成。重要的是,ET-1 和血管痉挛、血管损伤、心血管的重塑、炎症等有关^[25]。在脓毒症时,内毒素和其他微生物产物释放入血液中,刺激内皮细胞增加 ET-1 的产生,导致局部血管收缩^[26]。但是,因为 ET-1 的不稳定性及与受体和蛋白的紧密结合,使其测量较困难^[27]。ET-1 来源于一个大前体肽(proET-1),并在两个位点分裂引起大 ET-1 的升高,大 ET-1 又分裂为成熟的 ET-1。Struck 等^[28]证实,病理状态下,由于 proET-1 蛋白酶水解方式无改变,导致 proET-1 片段浓度升高。proET-1 片段浓度的高稳定性和相似性,说明其在循环中可能无功能,而稳定的 proET-1 片段可作为间接评价 ET-1 释放的可靠指标。Papassotiriou 等^[27]用 C-末端 proET-1 (CT-proET-1)代替 ET-1 测量,实验显示,CT-proET-1 在健康人群中服从正态分布,平均为 44.3 pmol/L ;而在脓症患者中,CT-proET-1 的中位数为 189 pmol/L 。但至今还没有报道阐述 proET-1 在脓毒症早期诊断中的具体截止值及诊断敏感性和特异性。

参考文献:

- 1 Angus D C, Linde-Zwirble W T, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States; analysis of incidence, outcome, and associated costs of care[J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1303-1310.
- 2 Gilroy D W, Vallance P. Resolution for sepsis [J]? Circulation, 2005, 111(1): 2-4.
- 3 陈陵霞, 苗懿德. C 反应蛋白、白细胞介素 6 及肿瘤坏死因子 α 与 2 型糖尿病血脂异常的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2004, 7(13): 956-957.
- 4 梁华平, 姚咏明, 王正国. 关注脓毒症及其结局的预测研究[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(12): 709-711.
- 5 Castelli G P, Pognani C, Cita M, et al.

Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU; diagnosis and monitoring of sepsis [J]. Minerva Anestesiol, 2006, 72(1-2): 69-80.

- 6 Povoia P, Coelho L, Almeida E, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein; a prospective observational study [J]. Crit Care, 2006, 10(2): R63.
- 7 余霄龙, 闫胜利, 蔡玉琴. 碘化钠对人甲状腺上皮细胞分泌细胞因子 IL-6 和 IL-8 的影响 [J]. 免疫学杂志, 2002, 2: 124-125.
- 8 Bozza F A, Bozza P T, Castro Faria Neto H C. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines; what is their value as biomarkers for disease severity [J]? Mem Inst Oswaldo Cruz, 2005, 100 (Suppl 1): 217-221.
- 9 Gaini S, Koldkjaer O G, Pedersen C, et al. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis; a prospective study [J]. Crit Care, 2006, 10(2): R53.
- 10 何志捷, 丘嘉民, 黄子通, 等. 多器官功能障碍综合征患者血清基质金属蛋白酶和炎症介质的变化及与预后的关系 [J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(3): 172-173.
- 11 Gattas D J, Cook D J. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis; health technology assessment in the ICU [J]. J Crit Care, 2003, 18(1): 52-58.
- 12 杜斌, 陈德昌, 潘家绮, 等. 降钙素原与白介素-6 的相关性优于传统的炎症指标 [J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(8): 474-477.
- 13 Meisner M. Biomarkers of sepsis; clinically useful [J]? Curr Opin Crit Care, 2005, 11(5): 473-480.
- 14 Brueckmann M, Huhle G, Lang S, et al. Prognosis value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis [J]. Circulation, 2005, 112(4): 527-534.
- 15 Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure [J]. Endocr Rev, 2003, 24(3): 341-356.
- 16 Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock; impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction [J]. Intensive Care Med, 2003, 29(10): 1696-1702.
- 17 Morgenthaler N G, Struck J, Christ-Crain

M, et al. Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study[J]. Crit Care, 2005, 9(1):R37-45.

18 Ueda S, Nishio K, Akai Y, et al. Prognostic value of increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with septic shock [J]. Shock, 2006, 26(2): 134-139.

19 Januzzi J L, Thompson B T, Tung R. Letter regarding article by Brueckmann et al, prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis [J]. Circulation, 2006, 113(2):e25.

20 Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, et al. Autocrine/paracrine role of inflammation mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin in expression in human adipose tissue [J]. Endocrinology, 2005, 146(6):2699-2708.

21 秦俭, 邢绣荣, 陈彪. 老年危重病患者内分泌激素变化的意义及临床对策[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(1):62-64.

22 Struck J, Tao C, Morgenthaler N G, et al. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients[J]. Peptides, 2004, 25(8): 1369-1372.

23 Morgenthaler N G, Struck J, Alonso C, et al. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay [J]. Clin Chem, 2005, 51(10):1823-1829.

24 Christ-Crain M, Morgenthaler N G, Struck J, et al. Mid-regional proadrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study [J]. Crit Care, 2005, 9(6):R816-824.

25 Tanowitz H B, Huang H, Jelicks L A, et al. Role of endothelin-1 in the pathogenesis of chronic chagasic heart disease[J]. Infect Immun, 2005, 73(4): 2496-2503.

26 Kuklin V, Kirov M, Sovershaev M, et al. Tezosentan-induced attenuation of lung injury in endotoxemic sheep is associated with reduced activation of protein kinase C[J]. Crit Care, 2005, 9(3):R211-217.

27 Papassotiropoulos J, Morgenthaler N G, Struck J, et al. Immunoluminometric assay for measurement of the C-terminal endothelin-1 precursor fragment in human plasma [J]. Clin Chem, 2006, 52(6):1144-1151.

28 Struck J, Morgenthaler N G, Bergmann A. Proteolytic processing pattern of the endothelin-1 precursor in vivo [J]. Peptides, 2005, 26(12):2482-2486.

(收稿日期:2007-05-19)
(本文编辑:李银平)

• 经验交流 •

自体血回输在妇科急腹症中的应用

尚玉敏 许杰明 刘艳艳

【关键词】 自体血回输; 妇科; 急腹症; 休克; 失血性

2000年10月—2006年2月,对因妇科急腹症失血性休克患者采用自体血回输进行抢救,报告如下。

1 临床资料

1.1 病例:60例患者年龄20~42岁;其中发病至手术时间<3h者9例,3~24h者51例。患者在行剖腹探查术中出现腹腔大出血伴失血性休克,于术中行自体血回输,手术中或术后根据出血量和回收血量及血液检测结果,决定是否应用异体血和其他血制品,蛋白偏低者给予适当补充蛋白制剂。

1.2 检测指标:分别于术前及术后2d检查红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、血细胞比容(Hct)、血小板计数(PLT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及肝、肾功能等指标。

1.3 统计学处理:计量资料采用均数±

标准差($\bar{x} \pm s$)表示, *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

表1结果显示,60例急腹症失血性休克患者术中出血量为400~3000ml,平均(869.0±78.3)ml。术后经自体血回输后,RBC、Hb、Hct均较回输前明显改善(*P*均<0.05),TT、APTT、ALB、WBC、PLT较回输前均无明显变化。

3 讨论

自体血回输不需要配型,也解决了血源性传染病的传播问题。Takahashi^[1]认为,如果配有合适的装置及手术条件允许,自体血回输被认为是最安全的输血方式。Kim等^[2]指出,Hct<0.30是围手术期独立输血的独立预测指标,行自体血回输和(或)联合应用促红细胞生成素。自体血回输包括等容稀释性自体输

血、贮存式自体输血、回收式自体输血。本组患者均采用洗涤式血液回收方法,不但能有效地清除回输血中的游离血红蛋白、组织碎屑、激活的凝血因子、血小板聚集的释放物、5-羟色胺等有害物质,减少术后并发症,还能最大限度地回收术中失血,大大提高了输血的安全性,且对凝血和肝、肾功能无明显影响,术后未见出血、感染、血尿等并发症。

参考文献:

1 Takahashi K. New guideline for transfusion medicine [J]. Rinsho Byori, 2006, 54(12):1234-1240.

2 Kim J, Konyshian V, Huynh R, et al. Identification of predictive factors for perioperative blood transfusion in colorectal resection patients [J]. Int J Colorectal Dis, 2007, 11(40): 1286-1293.

表1 60例患者自体血回输前后各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 时间 | RBC($\times 10^{12}/L$) | Hb(g/L) | Hct | PLT($\times 10^9/L$) | TT(s) | APTT(s) | WBC($\times 10^9/L$) | ALB(g/L) |
|-------|---------------------------|-------------|------------|------------------------|------------|------------|------------------------|------------|
| 回输前 | 3.05±0.51 | 81.35±4.08 | 0.27±0.04 | 125.30±48.81 | 18.26±2.06 | 34.21±4.73 | 10.24±2.85 | 36.62±4.17 |
| 回输后2d | 3.34±0.46* | 92.26±3.97* | 0.35±0.04* | 150.77±51.67 | 16.83±2.33 | 33.18±4.15 | 9.16±2.75 | 34.22±4.53 |

注:与回输前比较;**P*<0.05

(收稿日期:2007-09-01)

作者单位:300050 天津市天和医院

作者简介:尚玉敏(1959-),女(汉族),天津市人,副主任医师。

(本文编辑:李银平)